

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

13. Reduction in interleukin-2-producing cells but not Th1 to Th2 shift in moderate and advanced stages of human immunodeficiency virus type-1-infection: Direct analysis of intracellular cytokine concentrations in CD4 CD8T cells / Tanaka M., Hirabayashi Y., Gatanaga H. et al. // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 50. – P 550-554.

14. Breen E.C. Pro- and anti-inflammatory cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 95. – P. 295-304.

15. Interleukin-17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice / E. Tartour, F. Fossiez, L. Joyeux et al. // Cancer. Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 3698-3704.

## IL-17 SERUM LEVELS IN HIV-INFECTED PATIENTS

D.H. Zhyvytsia

*SUMMARY. TH-17 cells have been shown to play a role in bacterial defense, acute inflammation and autoimmunity. We analyzed IL-17 serum levels in 26 HIV-infected patients naive of antiretroviral treatment and in 44 patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). When they were stratified according to the CD4, IL-17 levels were significantly increased in patients naive of antiretroviral treatment with CD4-cells <200/ml compared to controls. No correlation was observed between IL-17 and stage of disease, sex, other immunological parameters.*

**Key words:** IL-17, HIV-infection, HAART.

Отримано 23.03.2011 р.

© Рябоконь Ю.Ю., Туманський В.О., Светличенко Т.Г., 2011  
УДК 616.36-002.2:616.61-06]-07

**Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Туманський, Т.Г. Светличенко**

## ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження)

Запорізький державний медичний університет, Запорізька обласна клінічна лікарня

*Наведені дані літератури та власні спостереження HCV-асоційованого ураження нирок. Показано, що ураження нирок можуть бути як першими клінічними проявами, так і розвинутиися через декілька років після інфікування. Ренальна симптоматика у ряду хворих суттєво домінує в клініці захворювання, при цьому ураження печінки характеризується розвитком хронічного гепатиту С (ХГС) малої активності.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, ураження нирок.

Серед хронічних захворювань печінки гепатит С привертає особливу увагу дослідників не тільки у зв'язку з ростом захворюваності та несприятливими наслідками, але й особливостями

перебігу [1, 2]. Крім уражень печінки, HCV-інфекція асоційована з позапечінковими проявами, частота розвитку яких коливається від 40 до 76 % [3, 4]. У ряду пацієнтів позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [5].

Для хронічного ХГС характерна висока частота системних проявів, які переважно асоційовані зі змішаною кріоглобулінемією (КГЕ). Клінічні прояви виникають приблизно у 50 % пацієнтів зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера, постійно поповнюючись новими синдромами. Найбільш прогностично значущим серед них є ураження нирок, при цьому ризик

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

розвитку ренальної дисфункції вірогідно підвищується більше ніж у 2 рази при розвитку й прогресуванні у хворих на ХГС змішаної КГЕ [5-7]. Відомо, що ренальна клінічна симптоматика, як і інші системні прояви змішаної КГЕ, корелює з вмістом циркулюючих кріоглобулінів [8-11], при цьому превалювання низького вмісту кріокриту у пацієнтів зі змішаною КГЕ і ХГС, імовірно, пояснює варіанти субклінічного перебігу цього стану [8, 12]. Автори [13] припускають, що випадки асоціації ХГС та хронічної хвороби нирок без чіткої «ниркової» симптоматики і васкуліту є ранніми стадіями або особливими формами імунокомплексного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту кріокриту і циркулюючих імунних комплексів. На думку авторів [14], наявність змішаної КГЕ не є обов'язковою умовою розвитку HCV-асоційованої нефропатії. За результатами прижиттєвого морфологічного дослідження нирок, у хворих на ХГС в стадії цирозу печінки в 25 випадках з 30 за відсутності КГЕ були виявлені різні варіанти імунокомплексних гломерулопатій, незважаючи на відсутність у більшості хворих вираженої протеїнурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації [14].

Загальні клінічні прояви ураження нирок у хворих з HCV-інфекцією можуть варіювати від безсимптомних змін в аналізах сечі (протеїнурія, мікрогематурія) до розвитку швидко прогресуючого нефритичного синдрому і гострого ураження нирок ренального характеру. У ряді випадків, особливо при латентному перебігу ХГС, ренальна симптоматика може стати клінічним дебютом інфекційного процесу [15] або домінувати в клінічній картині захворювання та визначати найближчий прогноз [15, 16].

Розвитку будь-яких форм гломерулопатій, що верифікуються при морфологічному дослідженні, клінічно відповідає поява значної протеїнурії (>1 г/добу), гематурії, нефритичного і нефротичного синдромів [8] при суттєвій варіації темпів розвитку термінальної ниркової недостатності. При поєднанні ХГС зі змішаною КГЕ і вторинним мембранозно-проліферативним гломерулонефритом ниркові й інші системні прояви можуть з'являтися одночасно, а рецидиви гострого нефритичного синдрому нерідко співпадають з появою шкірно-го васкуліту [8].

Причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ХГС вважається розвиток різних варіантів гломерулопатій: хвороба мінімальних змін, фокально-сегментарний гломерулосклероз, ме-

зангіально-проліферативний гломерулонефрит, мембранозний гломерулонефрит. Провідне місце займає мембранозно-проліферативний гломерулонефрит переважно 1-го типу, що є найчастішим морфологічним діагнозом при HCV і більш ніж в 80 % випадків пов'язаний зі змішаною КГЕ [17, 18]. Розвиток кріоглобулінемічного гломерулонефриту обумовлений формуванням циркулюючих імунних комплексів, що містять кріоглобуліни, осіданням їх у мікроциркуляції і ушкодженням стінки судин, тобто васкулітом [13, 19]. Ниркові депозити спостерігаються при світловій мікроскопії у вигляді лінійних гомогенних відкладень вздовж капілярних стінок клубочків і стінок тубулоінтерстиціальних судин, а також у вигляді гранулярних чітко обкреслених відкладень у цитоплазмі мезангіальних клітин і парамезангіальних просторів [20]. У складі депозитів при імуногістохімічному дослідженні виявляють структурні і неструктурні білки HCV, імуноглобуліни (як правило, IgM, рідше IgG), C3 фракцію комплементу [20]. Відкладення імунних комплексів у нирках пов'язують з частковим аффінітетом IgM до ревматоїдного фактору гломерулярного матриксу [19]. В подальшому, в результаті відкладення депозитів у капілярах нирок, запускається каскад патологічних реакцій активації системи комплементу [21] і факторів згортання крові [13], що супроводжується розвитком часткових тромбозів [8, 19] і реактивним стовщенням базальної мембрани [20]. Відкладення депозитів є стимулом для підсилення проліферативної активності мезангіальних клітин, їх фібробластичної трансформації з підсиленням синтезу мезангіального матриксу, а також міграції імунних клітин з подальшим розвитком фіброзу [8, 19, 20]. Мезангіальна проліферація, що розповсюджена, експансія мезангіального матриксу з полями центробулярного склерозу є несприятливими ознаками і клінічно проявляються розвитком масивної протеїнурії, нефротичного синдрому [19].

Мета роботи – проаналізувати особливості перебігу HCV-асоційованого хронічного гломерулонефриту за даними нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні (ЗОКЛ).

### Пацієнти і методи

Під спостереженням у нефрологічному відділенні ЗОКЛ було 10 хворих на хронічний гломерулонефрит, асоційований з ХГС. Чоловіків було 7, жінок – 3. Вік хворих коливався від 33 до 65 років, в середньому склав  $(45,7 \pm 3,9)$  років. Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики.

**Результати досліджень та їх обговорення**

У результаті проведеного аналізу виявлено, що при ушпиталенні в нефрологічне відділення більшість хворих скаржилася на виражену слабкість, задишку, біль голови, що супроводжував появу артеріальної гіпертензії, сухість в роті, ніктурію, швидке (протягом 3-6 міс.) зниження маси тіла, набряки нижніх кінцівок; рідше хворих турбувало зниження апетиту, нудота, носові кровотечі, блювота, у кожного п'ятого було відзначено тривалий (протягом 6-12 міс.) субфебрилітет, свербіння шкіри, одна пацієнтка відзначала тяжкість у правому підребер'ї.

У більшості хворих (80 %) хронічний гломерулонефрит та хронічна HCV-інфекція були діагностовані одночасно при первинному лікуванні в нефрологічному відділенні. В 1 пацієнта ХГС було діагностовано за 10 років до маніфестації хронічного гломерулонефриту. В 1 випадку діагноз ХГС було встановлено лише після тривалого лікування з приводу геморагічного васкуліту та хронічного гломерулонефриту. Проте 2 хворих мали в анамнезі перенесений гострий вірусний гепатит, етіологія якого раніше не була підтверджена. Незважаючи на наявність скарг, 3 пацієнти виявлені активно – під час профілактичних оглядів була виявлена протеїнурія, зокрема в 1 хворій значна (3,3 г/л).

За результатами обстежень у всіх хворих при ушпиталенні в нефрологічне відділення було діагностовано нефротичний або сечовий синдроми. Рівень протеїнурії коливався від 0,165 до 3,3 г/л, в середньому склав  $(0,95 \pm 0,20)$  г/л, кількість еритроцитів коливалася від 15 в полі зору до 2/3 поля зору. При цьому у 4 осіб рівень протеїнурії перевищував 1 г/добу. У 2 випадках через тяжке ураження нирок хворим проводився гемодіаліз. Наявність цих змін супроводжувалася підвищенням вмісту креатиніну крові від 124 до 1290 мкмоль/л, в середньому до  $(359,9 \pm 118,8)$  мкмоль/л, сечовини крові – до  $(13,3 \pm 2,8)$  ммоль/л. У значної частини хворих (90 %) маніфестація хронічного гломерулонефриту супроводжувалася артеріальною гіпертензією з підйомом систолічного артеріального тиску від 140 до 240 мм рт.ст., в середньому до  $(189,4 \pm 12,1)$  мм рт.ст., діастолічного артеріального тиску – від 90 до 140 мм рт.ст., в середньому до  $(114,4 \pm 6,2)$  мм рт.ст. В 1 пацієнта на тлі артеріальної гіпертензії розвинувся геморагічний інсульт. Закономірним був і розвиток анемії зі зниженням кількості еритроцитів до  $(2,87 \pm 0,18)$  Т/л, вмісту гемоглобіну до  $(96,8 \pm 6,0)$  г/л, підвищенням ШОЕ до  $(49,2 \pm 5,1)$  мм/год.

Крім розвитку хронічного гломерулонефриту, асоційованого з ХГС, у пацієнтів були відзначені й інші позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції, а саме геморагічний васкуліт, синдром Рейно в поєднанні з полінейропатією, гіпотиреоз, в 1 хворого через 6 років ХГС розвинувся цукровий діабет 2-го типу. В 1 випадку виникла підозра на наявність у хворого вузликового періартеріїту, однак протягом лікування цей діагноз було виключено.

Аналіз клінічної симптоматики показав, що клініко-лабораторні прояви хронічного гломерулонефриту суттєво превалювали над проявами ураження печінки. При огляді пацієнтів у більшості відзначено збільшення розмірів печінки, в 1 пацієнтки збільшення розмірів селезінки та прояви портальної гіпертензії. Однак, за результатами дослідження печінкових проб, у 7 хворих (70 %) активність АлАТ була в межах норми, а у 3 – активність цього ферменту перевищувала норму лише в 1,5-1,9 разу. Показник тимолової проби був підвищеним у 4 хворих від 7,7 до 20 од., в середньому склав  $(12,8 \pm 2,6)$  од. Наводимо клінічне спостереження.

*Хворому Д., 1971 р.н., діагноз ХГС (anti-HCV+, HCV-RNA+, 3а генотип), малої активності вперше був встановлений у 2007 р. Проте з анамнезу захворювання стало відомим, що геморагічний васкуліт з ураженням суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок був діагностований в 1993 р. при лікуванні в ревматологічному відділенні ЗОКЛ. При надходженні до стаціонару пацієнта турбували слабкість, артралгії переважно в ліктьових і колінних суглобах, поява висипу на нижніх кінцівках.*

*При огляді виявлено субфебрилітет, наявність дрібноплямистого геморагічного висипу на шкірі обох гомілок, стоп, в ділянці колінних та ліктьових суглобів. В аналізах сечі на той час виявлено високу протеїнурію – 14,9 ‰, еритроцити – все поле зору, лейкоцити – 1/2 поля зору. При біохімічному дослідженні крові показники сечовини та креатиніну, білірубину і тимолової проби були не змінені, активність АлАТ у сироватці крові перевищувала норму дуже незначно – в 1,1 разу, високим був вміст С-реактивного білка +++.* На маркери вірусних гепатитів хворий не був обстежений, проте за даними епідеміологічного анамнезу відомо, що два роки тому був прооперований з приводу перфорації виразки 12-типалої кишки, операція супроводжувалася гемотрансфузіями. Після лікування преднізолоном, азатіоприном, нестероїдними протизапальними препаратами, амінокапроною кислотою, тренталом хворий був виписаний з позитив-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ною динамікою. В подальшому в клініці захворювання переважав хронічний гломерулонефрит з вираженим нефротичним синдромом, тому пацієнт 1-2 рази на рік лікувався в нефрологічному відділенні ЗОКЛ. Неодноразово були проведені курси патогенетичного лікування з включенням кортикостероїдів, цитостатиків, гепарину, тренталу. Нефротичний синдром був трансформований в сечовий, проте мали місце часті загострення хронічного гломерулонефриту з поверненням проявів нефротичного синдрому. З 2000 р. зафіксоване стабільне підвищення показників азотемії (креатинін крові коливається в межах 129-232 мкмоль/л), з 2002 р. стабільною є артеріальна гіпертензія. З 2005 р. відзначено підвищення активності АлАТ у межах 1,8-2,3 ммоль/(л·год). Вперше обстежений на маркери вірусних гепатитів у 2007 р.: було виявлено anti-HCV+, HCV-RNA+, 3а генотип. При УЗД органів гепатобіліарної системи зареєстровано збільшення розмірів печінки та селезінки, підвищення ехогенності паренхіми печінки. В 2009-2010 рр. активність АлАТ коливалася в межах 340-172 од. (норма до 45 од.) при незмінених показниках вмісту білірубіну і тимолової проби. У 2009 р. проведено морфологічне дослідження печінки (№ 28243-47/09), за результатами якого виявлено незначно підсилений поліморфізм ядер гепатоцитів, орієнтовно в 70 % гепатоцитів – велико- та середньокраплинний стеатоз, у 10 % – білкова дистрофія середньої інтенсивності, в поодиноких гепатоцитах – явища балонного цитолізу. Внутрішньоклітинні холестази відсутні. У 18 часточках виявлено 10 вогнищ імунноклітинного кілінгу гепатоцитів і 6 тілець Каунсильмена. У 6 часточках – слабка сегментарна інфільтрація внутрішньочасткових синусоїдів лімфоцитами. У деяких часточках визначається сегментарна колагенізація внутрішньочасткових синусоїдів і слабка колагенізація централобулярних вен. У всіх портальних трактах – слабкий фіброз, в 11 портальних трактах – середнього ступеня інфільтрація імуніцитами з утворенням 11 імунноклітинних східчастих некрозів. **Висновок:** Стеатоз 70 % гепатоцитів (S 3), помірна активація імунноклітинної системи й колагеноутворення в печінці (F 1).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворого такі позапечінкові прояви HCV-інфекції, як геморагічний васкуліт з характерною локалізацією висипу та розвитком гломерулонефриту з нефротичним синдромом, імовірно, були першими проявами HCV-інфекції. Ренальна симптоматика тривалий час домінувала в клініці HCV-інфекції, при цьому біохімічні ознаки гепатиту з'явилися значно пізніше, що обумовило пізню специфічну діагностику. Результати морфологічного

дослідження гепатобіоптатів, насамперед низька стадія фіброзу печінки та помірно виражені явища імунноклітинного запалення, також демонструють превалювання позапечінкових проявів ХГС над печінковими.

Дані сучасної літератури демонструють в багатьох наукових дослідженнях [22] часте ураження нирок при гепатиті С. Залучення нирок до патологічного процесу при HCV-інфекції у хворих з наявністю геморагічного васкуліту виявляється як у дебюті хвороби, так і через декілька місяців або навіть років після її початку [22]. При цьому насамперед для ХГС малої активності характерною є висока частота системних проявів, у тому числі тяжких, найбільш прогностично значущим серед яких є ураження нирок з розвитком гломерулонефриту [5, 7].

### Висновки

1. Ураження нирок можуть бути як першими клінічними проявами HCV-інфекції, так і розвинутиися через декілька років після інфікування.
2. Ренальна симптоматика у ряду хворих суттєво домінує в клініці захворювання, при цьому ураження печінки характеризується розвитком ХГС малої активності й навіть тривалою нормальною активністю АлАТ у сироватці крові.
3. Розширення знань про позапечінкові прояви ХГС, зокрема особливості ренальної симптоматики, дозволить покращити своєчасність діагностики HCV-інфекції.

### Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). – Киев, 2005. – 292 с.
3. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
4. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
5. Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
6. Урясьева О.О. Ризик розвитку реальної дисфункції у хворих із прогресуючою змішаною кріоглобулінемією // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 2 (36). – С. 22-24.
7. Gumber S.C., Chopa S. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 123, N 8. – P. 615-620.



8. Roccatello D., Fornasieri A., Giachino O. Multi study on hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49, N 1. – P. 69-75.
9. Sabry A.A., Sobh M.A., Irving W.L. A comprehensive of the association between hepatitis C virus and renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 239-245.
10. Lamprecht P., Gutzeit O., Csernok E. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21, Suppl. 32. – P. 89-94.
11. Koskinas J., Kilidireas C., Karandreas N. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study // Liver Int. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 414-420.
12. Liakina V., Speiciene D., Irnius A. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection // Med. Sci. Monitor. – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 31-36.
13. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 9-19.
14. McGuire B.M., Julian B.A., Bynon J.S. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144, N 10. – P. 735-741.
15. Hepatitis C and renal insufficiency / Wong W., Denton M., Rennke H.G., Lin G. // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 924-929.
16. Fisher M.E., Rossini M., Simmons E. A women with chronic hepatitis C infection and nephritic syndrome who multiple renal lesions after interferon alfa therapy // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 567-573.
17. Agvello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatic virus infection // Springer. Semin. Immunopathology. – 1997. – Vol. 19. – P. 111-129.
18. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С / Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г. и др. // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 99-103.
19. Fornasieri A., D'Amico G. Type II cryoglobulinemia hepatitis C virus infection: glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11, N 4. – P. 25-30.
20. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. Hepatitis-virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferativ glomerulonephritis // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, N 5. – P. 1237-1244.
21. Zignego A., Ferri C., Glannelli F. Prevalence rearrangement in patients with chronic hepatitis C related mixed cryoglobulinemia with or without B-lymphomas // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137, N 7. – P. 571-580.
22. Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patient with mild liver disease // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 433-439.

### PECULIARITIES OF THE LESION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (MODERN CONSIDERATIONS ABOUT MECHANISMS DEVELOPMENT, CLINICAL OBSERVATIONS)

Yu.Yu. Ryabokon, V.O. Tumansky, T.H. Svetlychenko

**SUMMARY.** *There are presented the literature data and own supervisions of HCV-associated lesion of kidneys. The lesion of kidneys can be as the first clinical implication, and develops in some years after a becoming infected. The renal symptoms in a series of patients essentially dominates in clinic disease, thus the liver lesion is characterized by the development of small activity chronic hepatitis C.*

**Key words:** *chronic hepatitis C, lesion of kidneys.*

Отримано 16.03.2011 р.